UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1960 N° 39

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

ET

MALADIE DE KAHLER

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1960

PAR

JACQUES ROCHETEAU

Ancien Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY

MM. MÉRIEL *Président*

MARQUÈS

RIEUNAU

R. RUFFIÉ

BRU, *Suppléant*

Assesseurs

IMPRIMERIE PARISIENNE

16, Place du Salin, 16

TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548920_0046

Spondylarthrite Ankylosante

et

Maladie de Kahler

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1960 N° 39

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

ET

MALADIE DE KAHLER

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1960

PAR

JACQUES ROCHETEAU

Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY

MM. MÉRIEL *Président*

MARQUÈS

RIEUNAU *Assesseurs*

R. RUFFIÉ

BRU, *Suppléant*

IMPRIMERIE PARISIENNE

16, Place du Salin, 16

TOULOUSE

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	M.	LAZORTHES
ASSESSEUR	M.	BRUSTIER
Doyens Honoraires	MM.	GORSE
		CALVET
		LEFEBVRE
Professeurs honoraires	MM.	VALLOIS
		CLERMONT
		DUCUING
		RIBAUT
		NANTA
		TAPIE

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Médicale	MM.	MERIEL
Clinique Médicale		GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique		FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie		VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne		MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires		N...
Clinique médicale infantile et Puériculture		SOREL
Clinique de Neurologie et Psychiatrie		RISER
Clinique obstétricale		GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique		CADENAT (E.)
Clinique ophtalmologique		CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET
Anatomie		LAZORTHES
Anatomie appliquée		POULHES
Anatomie pathologique		FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale		ANDRIEU
Chimie biologique		VALDIGUIE
Electro-Radiologie		MARQUES
Embryologie		BROUSSY
Histologie		BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD
Médecine Légale du Travail		PLANQUES
Médecine Sociale		BOUNHOURE
Parasitologie		BOUISSET
Pathologie chirurgicale		RIEUNAU
Pathologie générale et Médecine expérimentale		SENDRAIL
Physico-Chimie		AUVERGNAT
Physiologie		SOULA
Physiologie appliquée et Pharmacologie		BAISSET
Physique biologique et médicale		BUGNARD
Propédeutique médicale		GERAUD
Thérapeutique		N...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	M.	COULOUMA
Pathologie médicale	MM.	LAPORTE (J.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Bactériologie	Mme	ENJALBERT
Physiologie		LAPORTE (Y.)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Chimie médicale	MM.	DOUSTE-BLAZY
Histologie		PLANEL
Physiologie		MONTASTRUC
Physique médicale	MM.	BRU
Anatomie Pathologique		BOUISSOU
Parasitologie		RUFFIE (J.)

AGREGES

Pathologie médicale	MM.	DARDENNE
		MONNIER
		RIBAUT
		RUFFIE (R.)
		DELAUDE
		CALAZEL
Pathologie chirurgicale		ENJALBERT
		FICAT
		PASQUIE
		SOUQUET
Médecine légale et du Travail		GREZES-RUEFF
Obstétrique		PONTONNIER
Ophtalmologie		DEODATI
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX
Pédiatrie et Puériculture		BARDIER
Stomatologie		CADENAT (H.)
Urologie		LHEZ

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM.	BRUSTIER
Pharmacie		CAUJOLLE
Histoire Naturelle	MM.	DELAS
Matière Médicale		VINCENT
Chimie pharmaceutique		BLANC

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Sciences Naturelles	Mme	DULUCQ-MATHOU
Pharmacie	M.	COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences appliquées (Toxicologie)	M.	BOURBON

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Sciences Naturelles	Mlle	MEYNIER
	MM.	ROUX
		BREUILLAUD
Sciences Physiques	M.	PITET

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	M.	ROCHE
Secrétaire	Mme	LAFFONT
Commis	M.	BLIGAND
Employée de Bureau	Mlle	BAZANGETTE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma filiale affection.

A MA FEMME

En gage de mon profond amour.

A MES FILLES

A MES GRAND-MERES

Avec toute mon affection.

A MON FRERE

A MES BEAUX-PARENTS

Avec l'affection d'un fils.

A TOUTE MA FAMILLE ET A CELLE DE MA FEMME

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERIEL

Professeur de Clinique Médicale
Médecin en Chef des Hôpitaux
Vice-Président de la Société Française de Cardiologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Avec notre reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre Jury de Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse admiration.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARQUES

Professeur d'Electro-Radiologie
Directeur du Centre Régional Anti-Cancéreux

Avec notre gratitude pour le grand honneur qu'il nous fait de participer à notre Jury de Thèse et notre reconnaissance pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIEUNAU

Professeur de Pathologie Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait de juger notre Thèse.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour son enseignement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RUFFIE

Professeur Agrégé de Rhumatologie
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce travail.

Qu'il nous soit permis de dire ici notre admiration pour son précieux enseignement, ainsi que toute notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRU

Maître de Conférences
Agrégé à la Faculté

Nous lui sommes reconnaissant de l'intérêt qu'il veut bien nous témoigner et de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger notre Thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. FOURNIE

Ancien Chef de Clinique Médicale à la Faculté
Médecin assistant des Hôpitaux

En le remerciant de l'intérêt qu'il a toujours manifesté pour notre travail et des conseils qu'il a bien voulu nous donner.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BIRAGUE

Ancien Chef de Clinique O.R.L. et de Chirurgie Maxillo-Faciale
Assistant d'O.R.L. chargé du service O.R.L. au C.R.A.C.

Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer ici notre reconnaissance et notre respectueux attachement.

INTRODUCTION

La première moitié de ce XX^{e} siècle a été dominée par la transposition sur le plan pratique des découvertes qui suivirent les études sur la radioactivité artificielle.

Mais déjà la notion d'un danger, aussi réel que difficile à évaluer, se dégage des expériences réalisées et prend la première place, à l'heure actuelle, dans les préoccupations du monde moderne.

Il est donc naturel que les médecins qui utilisent couramment les radiations X à des fins diagnostiques et thérapeutiques, soient particulièrement intéressés par ce problème et participent au malaise général.

Laissant de côté le problème génétique, nous chercherons, dans le cadre de cette étude, à évaluer le le danger somatique que présentent les radiations ionisantes.

Les organes hématopoiètiques, à pouvoir mitotique élevé, semblent particulièrement sensibles aux irradiations, et l'accroissement relativement considérable des leucémies paraît beaucoup plus important que ne peut le justifier de meilleures méthodes de diagnostic ou des changements de nomenclature.

Kaplan fit remarquer qu'en 1950 la leucémie se situait au quatrième ou cinquième rang parmi les causes de mort par maladies pernicieuses aux U.S.A.

De nombreuses publications que nous étudierons dans la suite de ce travail, établissent une filiation entre radiation d'une part, leucose et cancer d'autre part.

Cependant, l'opinion de bien des auteurs semble actuellement plus nuancée, tout particulièrement dans le cas des leucémies apparaissant chez les malades irradiés pour Sp.A.

Abbat et Lea, en 1958, reprenant l'étude de ce problème, écrivent : « Si radiation et leucémie sont devenues étroitement liées... cependant, sans désirer en aucune façon sous-estimer l'importance des radiations, nous pensons que d'autres facteurs pouvant intervenir dans la production des leucoses ont pu être négligés. »

L'intérêt présenté par cette association morbide « Sp.A.-leucémie » a donc suscité des rapports, des statistiques, des publications. Parmi les facteurs susceptibles d'intervenir dans la production de ces hémopathies, rien n'a permis d'exclure et la Sp.A. et l'irradiation.

Par ailleurs, des études systématiques de moelle osseuse ont été faites chez ces malades, révélant des anomalies fréquentes, au premier rang desquelles une hyperplasmocytose médullaire.

Ainsi, l'apparition d'un maladie de Kahler chez un malade traité depuis longtemps pour une Sp.A., réalise-t-elle une association morbide d'un remarquable intérêt :

1° Par les points qui permettent de la rattacher aux travaux que nous allons évoquer.

2° Par les problèmes qui en découlent :

— problème de filiation entre Sp.A. et hémopathies malignes ;

— problème thérapeutique de la Sp.A.

PLAN

Chapitre premier

Radiations et Leucémie :

— Rapports et publications.

— Discussions et critiques.

— Conclusion.

Chapitre deuxième

Spondylarthrite Ankylosante et leucémie :

— Rapports et publications.

— Le sang. — La moelle osseuse dans la Sp.A.

— Conclusion.

Chapitre troisième

Spondylarthrite Ankylosante et Maladie de Kahler :

— Observations.

— Rapports entre la maladie de Kahler et les leucémies.

— Conclusion.

CHAPITRE PREMIER

RADIATIONS ET LEUCEMIE

Les statistiques de nombreux pays ont mis en évidence l'accroissement considérable du nombre des hémopathies malignes durant ces vingt dernières années.

On a cherché quels pouvaient être les facteurs, d'apparition relativement récente, susceptibles d'intervenir dans l'étiopathogénie de ces affections ; et, plusieurs rapports ont suggéré qu'une relation pouvait être établie entre cette augmentation des leucémies et l'exposition croissante aux radiations ionisantes.

Cinq faits tendent à prouver l'influence des radiations sur les mutations qui déclanchent, au niveau du système hématopoiètique, les processus leucémiques :

— Le pourcentage élevé de morts par leucémie dans les villes de Nagasaki et Hiroshima à la suite des explosions atomiques de 1945 (FOLLEY et ses coll., 1952 ; LAUGE et ses coll., 1954 ; MOLONEY et KASTENBAUM, 1955).

— Les statistiques, dans les cas d'exposition professionnelle chronique aux radiations, permettant d'aboutir à des conclusions identiques : en particulier chez les médecins pratiquant la radiologie (Ulrich, 1946 ; March, 1950 ; Peller et Pick, 1952).

Court Brown et Doll mettent l'accent sur le nombre important de cancers et d'hémopathies observées chez les radiologues ayant commencé à exercer avant 1921.

— Le rapport de Simpson et ses coll., en 1955, sur les cas de leucémies et de carcinomes de la tyroïde chez les enfants irradiés pour hypertrophie suspecte de la glande thymique.

— Le travail d'Alice Stewart et de ses collègues d'Oxford, suggérant que, parmi les leucémies aiguës observées chez le jeune enfant, quelques-unes sont reliées à l'examen radiologique de l'abdomen de la mère durant la grossesse. Ils constatent, en effet, que 85, parmi les mères des 547 enfants morts de leucémie ou « d'autres affections malignes », avaient subi des examens par les rayons X pendant leur grossesse, contre 45 seulement dans le groupe contrôle.

— Enfin, le rapport préliminaire de Court Brown et Abbat, paru en 1955, étudiant l'incidence des leucémies chez les Sp.A. traitées par radiothérapie.

Ces études furent faites sur des groupes humains exposés à des types différents d'irradiation, aussi est-il intéressant de reprendre séparément chacune de ces publications.

Les explosions atomiques et les essais d'armes nucléaires créent un risque indiscutable, en particulier pour les organes sanguinoformateurs, où les lignées cellulaires, sans cesse en reproduction, sont très radiosensibles.

Laissant de côté les lésions cytotoxiques, les lésions destructives aplasiques qui suivent les irradiations massives, nous étudierons de préférence les effets activants des rayons ionisants qui, à faible dose, semblent provoquer au niveau des cellules de la moelle osseuse des modifications du même ordre que l'évolution dans une cellule germinale aboutissant à une anormalité génétique.

Ce sont ces phénomènes de « mutation somatique » qui seraient à l'origine des leucémies.

Un tel danger peut d'ailleurs persister bien au-delà de l'explosion d'un engin atomique, puisque les produits de fission, envoyés dans la stratosphère et redescendant lentement sous forme de nuages radioactifs, sont composés en grande partie de strontium 90 et de césium 137, dont la période de désintégration est respectivement de 28 et 33 ans.

Ici on peut considérer que la relation qui unit leucémie et radiation peut approcher les estimations « sans seuil » les plus pessimistes du Comité des Nations Unies ; encore que, l'incertitude sur la quantité de dose reçue fournisse une base tout aussi incertaine au rapport entre dose et apparition de la leucémie.

Dans les cas d'exposition chronique aux radiations, généralement d'origine professionnelle, les rapports

établissent ausi un pourcentage élevé de lésions cytotoxiques, telles que les radiodermites ou les radionécroses, de cancers et d'hémopathies malignes.

Les effets tardifs des rayons ionisants peuvent être incriminés suivant les mêmes modalités que dans le cas précédent ; et l'on peut faire les mêmes critiques : évaluation très approximative des doses reçues, absence d'éléments de comparaison.

Les dernières publications que nous avons eu l'occasion d'étudier et que nous avons citées au début de ce paragraphe, se rapportent à des séries humaines ayant subi une irradiation dans un but diagnostique ou thérapeutique.

Dans le rapport d'A. Stewart, comme dans celui de Court Brown et Abbat, deux éléments nouveaux méritent d'être notés :

1° Les doses de rayons X reçues peuvent être facilement évaluées.

2° Les auteurs ont cherché à comparer les séries qu'ils ont obtenues avec des groupes contrôles.

Ces données vont permettre, semble-t-il, de faire une critique plus serrée des résultats trouvés, et de chiffrer au besoin cette notion de relation entre l'augmentation des radiations et l'accroissement des hémopathies.

Les conclusions de ces études sont qu'il existe bien un excès manifeste de leucémies dans les groupes irra-

diés, cependant il se dégage déjà l'idée que d'autres facteurs pourraient être recherchés.

Plusieurs auteurs, reprenant ce problème et se basant sur les mêmes constatations, concluent que l'exposition aux radiations ne justifie que dans une petite proportion l'accroissement parallèle des leucémies.

L'estimation de Lewis est de 10 à 20 %.

Schwartz et Upton, tout en adoptant ces chiffres, les considèrent comme un maximum ; « ... le taux de 20 % laissant de côté, à leur avis, de nombreux cas de leucémies pour lesquels d'autres causes doivent être trouvées ».

Ils évoquent la pollution de l'atmosphère par les hydrocarbures carcinogènes, ceux-ci pouvant expliquer le taux plus élevé de leucémies chez les habitants des villes comparé à celui des habitants des campagnes ; l'emploi croissant de drogues toxiques pour la moelle osseuse : ils notent enfin l'incidence apparemment plus grande de ces affections dans les classes sociales riches.

Burnet et Sir Macfarlane reprennent ce problème et apportent quelques précisions numériques.

Partant du rapport de Court Brown et Doll sur la relation entre les doses importantes de traitement par les rayons X et la leucémie, ils font remarquer combien cette affection reste rare, même dans ces conditions :

« ... En gros, l'incidence parmi les hommes qui n'ont pas été soumis à des radiations est à peu près de 0,5 pour 10 000 par an.

« Pour des doses supérieures à 1 750 r, l'incidence s'élève à 16 ou 17 pour 10 000. Dans les groupes les plus complètement étudiés, et dans les séries complètes, à un niveau de 72 pour 10 000 pour des doses supérieures à 2 250 r. »

Même ce dernier chiffre ne donne qu'un pourcentage de 0,7 par an.

Reprenant ensuite les découvertes préliminaires d'Alice STEWART et relevant le fait que pour 100 cas de leucémies chez les enfants, 84 n'ont pas été soumis à des irradiations dans la vie fœtale, BURNET conclut :

« Parmi les 16 qui ont reçu de telles radiations, un peu plus de la moitié peut être soustraite comme étant destinée à souffrir de la leucémie sans radiation, de telle sorte que 7 % des leucémies infantiles peut être attribuée à cette cause. »

Ainsi, même en admettant, et cette hypothèse est couramment admise actuellement, que la relation dose-effet entre radiation et leucémie est linéaire et sans seuil, il apparaît que l'on ne peut attribuer aux rayons ionisants plus de 5 à 10 % de l'augmentation des cas de leucémies.

Et encore, dans ces 5 à 10 %, la moitié serait due à une radioactivité naturelle inéluctable, l'autre moitié à celle créée par l'homme.

Le courant d'opinion actuelle est donc que les mutations somatiques sont une condition nécessaire mais non suffisante dans la production des leucémies.

Ce fait semble confirmé par l'expérimentation qui montre que, si les rayons X augmentent considérablement la fréquence des leucémies dans les élevages de souris prédisposées, elle n'a pas été capable de prouver jusqu'à présent que les radiations puissent seules créer de toute pièce une leucose.

Ainsi, les rayons X seraient déchargés d'un rôle important dans la production des hémopathies malignes ; et, on a cherché quels autres facteurs pouvaient être valablement invoqués.

Une origine virale ? Ceci est démontré au laboratoire, mais il est difficile de transposer ces résultats sur le plan humain. D'autant qu'il faudrait admettre que des virus ayant les propriétés nécessaires, sont apparus depuis une vingtaine d'années et sont restés dominants depuis.

Des agents chimiques ou des agents physiques ? Des travaux d'expérimentation sont en cours à l'heure actuelle.

Certains auteurs pensent à un facteur en relation avec des soins obstétricaux et prénataux, avec les habitudes changeantes de la société moderne.

Aucun fait probant n'est encore intervenu qui permette de vérifier les différentes hypothèses formulées, et il semble qu'un effort dans ce sens doive être fait avant qu'une exposition plus importante aux radiations ne vienne obscurcir le tableau.

Un rapport mérite cependant d'être plus spécialement étudié ; c'est celui des auteurs Anglo-Saxons sur l'incidence des leucémies chez les Sp.A. irradiées.

En effet, non seulement ce travail constitue la « contribution la plus importante de notre époque sur ce problème », mais encore il suggère l'existence possible d'une filiation entre Sp.A. et leucémie, notion qui pourrait être fructueuse pour les recherches à venir.

Chapitre deuxième

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET LEUCEMIE

Dans la recherche des facteurs susceptibles d'expliquer l'accroissement alarmant des leucémies, nous avons vu que les radiations ionisantes avaient pris la première place.

Cette prépondérance est peut-être due en partie au fait que ces radiations présentent un danger universellement connu et redouté et, peut-être aussi un peu, au fait que leur utilisation si fréquente en médecine fausse dès le début les études statistiques.

Nous allons reprendre ce problème très discuté des relations entre radiations et leucémie, mais cette fois dans le cas particulier de la Sp.A.

En 1948, Graham signalait déjà que deux de ces malades traités par rayons X pour Sp.A. étaient morts de leucémie.

En 1954, Van Swaay réunissait les observations de sept cas identiques, recueillis entre 1949 et 1953.

Dans leur rapport préliminaire, paru en 1955 sous les auspices de la « Médical Research Council », Court Brown et Abbat essaient alors de voir quelle est l'incidence réelle de ce groupe d'affections mortelles chez ces malades soumis à une irradiation.

Pour cela, il réunissent les observations de 9 364 sujets traités de 1940 à 1954 dans 37 centres radiothérapiques de Grande-Bretagne et du Pays de Galles.

L'information qui avait été demandée à ces centres, portait sur les points suivants :

1° Nombre total de malades traités par rayons X pour Sp.A. de 1940 à 1954.

2° Nombre de malades traités pour la première fois durant chaque année de cette période de 15 ans.

3° Distribution d'âge et de sexe.

4° Nombre de malades ayant reçu plus d'une série de radiothérapie.

5° Nombre de malades revus régulièrement pour contrôle médical.

6° Mention de tout malade chez lequel s'est développé une leucémie, une anémie aplastique ou une fibrose myéloïde.

Bien entendu, ils ne peuvent obtenir une information complète sur tous les dossiers qui leur sont communiqués, et jugent que les 25 cas de leucémie trouvés, représentent un chiffre vraisemblablement en-dessous

de la réalité puisque 40 % au moins des malades ont été perdus de vue après une série de traitement.

La date d'apparition de la leucémie par rapport au traitement radiothérapique leur permet de répartir ces 25 observations en trois groupes :

— Un premier groupe de 4 malades chez lesquels Sp.A. et leucémie coexistaient avant toute irradiation ;

— Un deuxième groupe de 6 malades chez lesquels le diagnostic fut porté alors qu'ils avaient déjà subi une série de rayons X ; (Ils signalent cependant que pour l'un d'eux, ce diagnostic fut fait deux mois seulement après le début du traitement, et que la leucémie avait probablement été méconnue lorsque celui-ci fut entrepris.)

— Un troisième groupe enfin de 15 sujets chez lesquels la leucémie ne fut découverte qu'après plusieurs séries de radiothérapie.

Ils établissent ensuite la période de latence entre la fin du traitement et l'apparition de la leucémie, et la situent entre 2 et 161 mois, avec une moyenne de 74 mois.

Le type de leucémie trouvée est :

— Au point de vue clinique : 19 formes aiguës ; 6 formes chroniques.

— Au point de vue cytologique : lymphoïdes 2 ; myéloïdes 14 ; à monocytes 5 ; non précisées 4.

Ainsi, cette étude leur permet d'obtenir, pour 9 364 Sp.A., le pourcentage de morts par leucémie en fonction du traitement radiothérapique.

Il restait alors à établir le nombre supposé de morts pour ce groupe. Une estimation approximative en fut calculée sur la base du pourcentage de morts par leucémie dans la population générale.

Ayant pris certaines précautions dans l'établissement de ce chiffre (ils tinrent compte du sexe, de l'âge, de la durée moyenne d'observation, et choisirent comme année de référence l'année 1953), ils estimèrent que le nombre supposé de morts par leucémie dans le groupe étudié était ainsi plutôt sur-estimé que sous-estimé.

Cet élément de comparaison leur donne alors la possibilité de mettre en évidence l'excès manifeste de leucémies chez les malades atteints de Sp.A.

Les chiffres sont 2 à 5 fois plus élevés dans les deux premiers groupes, et cette proportion passe à 9 pour 1 au moins dans le groupe ayant été soumis à plusieurs séries de rayons X.

Donc, ces résultats suggèrent que les malades atteints de Sp.A. sont plus sujets que d'autres aux hémopathies malignes, et qu'une partie des cas de leucémies observés peut être attribuée à l'irradiation.

Ces premières découvertes, si elles mettent une fois de plus en évidence l'action des rayons X, posent aussi le problème des relations entre Sp.A. et leucémie.

C'est pourquoi Abbat *et* Lea, *en* 1956, présentent un travail dans lequel ils cherchent à comparer deux

séries de cas de Sp.A., l'une composée de malades ayant été irradiés, l'autre de malades semblables n'ayant jamais subi de traitement par rayons X.

Ces deux séries furent établies à partir des données fournies par le Ministère des Pensions et la « National Insurrance », et ces malades, pensionnés pour Sp.A., présentent la caractéristique importante d'être « population fermée », c'est-à-dire demeurant régulièrement sous contrôle médical.

Ils ont ainsi basé leur étude sur 2 026 cas, divisés en 1 627 cas traités par rayons X et 399 traités par d'autres moyens.

Ils ont, eux aussi, trouvé un excès très net de leucémies chez les Sp.A. irradiées ; mais le nombre trop faible de malades n'ayant pas été soumis à la radiothérapie les oblige à conclure que ce groupe d'hémopathies malignes est associé :

— avec la Sp.A. ;

— avec l'irradiation ;

— ou bien avec la Sp.A. traitée par irradiation.

En octobre 1958, Abbat et Lea reprennent à nouveau ce problème, mais sous un angle différent.

Partant d'une étude plus générale, ils réunissent 679 cas de leucémie et cherchent dans les antécédents de ces malades les facteurs « leucémogènes » qui peuvent être valablement retenus.

Irradiation, traitement par les sulfamides ou les antibiotiques, infections chroniques, infections aiguës,

affections rhumatismales sont soigneusement notées ; et ceci leur permet d'établir différents groupes qu'ils comparent ensuite à des séries de contrôle.

Ils ne retiennent comme facteurs susceptibles d'intervenir dans la production des leucoses que :

— l'irradiation ;

— les maladies rhumatismales ;

— les sulfamides.

Dans le groupe des affections rhumatismales, ils essaient d'éliminer les observations dans lesquelles on retrouve l'un ou les deux autres facteurs.

Malgré cela, ils constatent un excès de cas de rhumatismes dans les séries de leucémies par rapport aux séries de contrôle.

Bien entendu, dans les cas où rhumatisme et rayons X sont associés, le pourcentage des leucémies est augmenté dans une proportion bien plus forte.

Leur conclusion est donc identique aux conclusions précédentes : quelque forme de relation existe probablement entre les leucémies d'une part, les maladies rhumatismales et l'irradiation d'autre part ; mais il est impossible, à l'heure actuelle, de déterminer la nature de ces relations.

Il est intéressant, à la suite des enseignements tirés de ces études cliniques et statistiques, de rechercher si des modifications au niveau des cellules du sang ou des cellules de la moelle osseuse peuvent être objectivées chez les malades atteints de Sp.A. :

1° A la suite d'un traitement radiothérapique ;

2° En dehors de toute irradiation.

Dans cette affection, on est souvent contraint à irradier à dose élevée et dans un temps relativement court, une partie des vertèbres, pièces osseuses à moelle abondante ; et la formule sanguine de ces malades soumis au traitement par rayons X reflète, inconstamment d'ailleurs, une perturbation de l'hématopoïèse qui se manifeste par une leucopénie vers la fin de la première semaine.

Cette leucopénie s'affirme vers la fin du premier mois, pour se normaliser par la suite.

En même temps, l'éosinophilie s'accroît, persiste durant le traitement et prend fin avec lui.

Pizon note en cela « d'évidentes manifestations de l'altération des centres hématopoïètiques ; ... l'augmentation fluctuante des éosinophiles est l'indice de la stimulation évolutive infligée aux cellules souches sanguinoformatrices, entraînant l'émission accélérée, la chasse des éléments déjà existants. »

Mais il suggère aussi que l'inconstance et l'inégalité des perturbations ainsi provoquées appuient l'hypothèse d'une fragilité des tissus sanguinoformateurs propre à la Sp.A.

Ceci d'autant plus que les irradiations simultanées de plusieurs localisations dans les rhumatismes chroniques dégénératifs, et les irradiations à haute dose des ostéosarcomes ou des cancers secondaires des os, ne

créent tout au plus qu'une modification de la formule sanguine limitée à une simple anémie rouge.

Stewart et Dische, en 1956, étudient les effets des rayons X sur la moelle osseuse des malades atteints de Sp.A.

Leurs observations portent sur 54 cas traités par radiothérapie ; 29 d'entre eux n'ayant jamais été soumis à ce traitement auparavant. Ils pratiquent des ponctions médullaires sternales et iliaques avant et après traitement.

L'effet de l'irradiation à une dose variant entre 1 020 et 1 640 r fut de créer une aplasie. Ce fait fut observé dans tous les cas où la moelle osseuse fut examinée de 2 à 6 mois après la fin du traitement.

Quinze mois à 14 ans après, l'examen montrait une régénération habituellement incomplète.

Les examens de moelle osseuse loin des zones irradiées révéla seulement des changements transitoires. Au-delà de 6 mois après la fin du traitement, les découvertes furent semblables à celles qui avaient été observées sur les 29 malades n'ayant jamais été traités.

Sur ces 29 cas, ils notent dans 39 % une hypercellularité ; l'augmentation portant sur les lymphocytes ou les monocytes, dans un cas sur les plasmocytes.

La même année, Pillers et Marks présentent les résultats obtenus à partir des examens de moelle osseuse, dans 18 cas de Sp.A. avant traitement et 10 cas après traitement par rayons X.

Sur ces 29 malades examinés, 11 présentèrent une « hypercellularité » médullaire.

Les seules anomalies décelées furent une augmentation des plasmocytes ou des éosinophiles.

Chez les 18 malades n'ayant subi aucun traitement radiothérapique, l'hyperplasmocytose médullaire fut retrouvée six fois. Parmi les dix sujets déjà irradiés, elle fut notée quatre fois.

L'éosinophilie fut objectivée dans trois cas pour le premier groupe, dans un cas pour le second.

Discutant le problème de cette plasmocytose, les auteurs constatent tout d'abord que l'on ne peut invoquer ici une stimulation médullaire consécutive à une irradiation de la colonne.

Ils pensent qu'elle peut être expliquée par quelque état de relation entre la Sp.A. et la « rheumatoïd arthritis ».

Ils signalent, en effet, que Haytloe et Smith, en 1951, avaient rapporté 10 cas consécutifs de « rheumatoïd arthritis » dans lesquels existait une augmentation des plasmocytes de la moelle osseuse, habituellement associée à une augmentation de la fraction des globulines du plasma.

Quelle valeur attribuer à la plasmocytose médullaire ? Ce problème est loin d'être résolu.

Une plasmocytose a pu être retrouvée, en effet, à titre transitoire au cours des maladies parasitaires, au

cours de la maladie de Bouillaud, et a été surtout étudiée dans les états allergiques.

Une hyperglobulinémie est fréquemment associée, et des travaux expérimentaux ont cherché à établir un rapport entre cette réaction et la production d'anticorps ; bien des auteurs restent cependant fidèles à la théorie de l'origine lymphoïde des anticorps.

L'éosinophilie, dans deux cas sur quatre, fut associée à la plasmocytose.

On sait que l'augmentation des éosinophiles se retrouve dans de nombreuses affections où elle traduit une réaction du corps humain à des protéïnes étrangères.

Nous avons passé en revue quelques-unes des publications traitant le problème Sp.A.-leucémie.

L'action de l'irradiation thérapeutique sur la production des leucoses paraît hors de doute. Malgré tout :

— les études statistiques des auteurs Anglo-Saxons paraissent unanimes pour reconnaître à la Sp.A. la possibilité d'avoir une action par elle-même sur ces phénomènes ;

— les lésions ostéoligamentaires qui sont la caractéristique de cette maladie, sont en accord avec l'hypothèse d'une irritation médullaire ;

— et, les résultats obtenus à la suite des ponctions sternales systématiques semblent confirmer cette façon de voir.

Etudes cliniques, anatomo-pathologiques, histologiques, toutes aboutissent à la même conclusion :

La Sp.A. ne peut être exclue comme facteur possible dans la production des leucoses.

Nous allons pouvoir maintenant présenter les deux observations qui ont suggéré cette étude, et voir la place qu'elles sont susceptibles d'occuper dans les travaux que nous avons évoqué.

Chapitre troisième

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET MALADIE DE KAHLER

OBSERVATIONS

Observation I

M. M... Baldomero, présente une spondylarthrite ankylosante dont le début remonte au mois d'octobre 1956.

L'affection a débuté par des manifestations périphériques, atteinte du genou droit puis gauche. Les douleurs se sont étendues par la suite à la colonne vertébrale, au thorax, aux articulations du membre supérieur.

En avril 1957, devant l'importance des phénomènes algiques et inflammatoires au niveau des genoux et du rachis lombaire, un traitement par radiothérapie est

entrepris sur la région sacro-iliaque, suivi d'un traitement par butazolidine à la dose de 300 mg par jour.

En mai 1958, au cours d'une hospitalisation, est découverte une néphropathie albuminurique.

En janvier 1959, nouvelle hospitalisation, les examens de laboratoires sont très perturbés en même temps que l'on note une baisse importante de l'état général.

La V.S. est à 46-60.

Les protides totaux à 87 g ‰.

L'électrophorèse montre une hypergammaglobulinémie à 48,8 %.

Une ponction sternale pratiquée le 24 janvier révèle une plasmocytose à 15 %.

Le diagnostic de Maladie de Kahler est alors évoqué ; mais le malade est revu à des consultations successives et il ne semble pas au début de l'année 1960 que ce diagnostic soit confirmé.

***

Observation II

M. M... Emilien, 32 ans. Employé de bureau.

C'est le 20 septembre 1957 que ce malade est hospitalisé au centre de rhumatologie de Purpan pour une atteinte importante de l'état général associé à des lombalgies et une sciatique gauche hyperalgique.

Chez ce malade, dont les antécédents héréditaires et personnels sont banaux, on relève cependant des rhinopharyngites et des angines fréquentes.

L'histoire de la maladie remonte à 1939 ; il est alors âgé de 14 ans.

C'est un épisode rhumatismal long et tenace qui se manifeste par des atteintes fluxionnaires et inflammatoires intéressant les diverses articulations du membre inférieur droit, puis les articulations scapulo-humérales. Il est traité au salicylate pendant 4 ans avec un succès moyen, puis par des séries de bismuth qui donnent une bonne amélioration ; enfin, par une cure à Barbotan.

En 1944, est entrepris un traitement par les sels d'or, échelonné sur quatre années, suivi d'une amélioration des phénomènes fonctionnels.

En 1949, à 24 ans, un nouvel épisode rhumatismal se manifeste par des douleurs coxo-fémorale gauche et lombaire. Les examens biologiques ne sont pas perturbés et ce n'est que devant la persistance et l'exacerbation des phénomènes douloureux qu'un bilan complet est pratiqué en mars 1950. Les radiographies du bassin et de la colonne lombaire montrent un effacement complet des deux interlignes sacro-iliaques, un pincement des deux interlignes coxo-fémoraux, une scoliose lombaire, et permettent de poser le diagnostic de spondylarthrite ankylosante.

La vitesse de sédimentation est à 22 %.

Une albuminurie à 0,30 g est découverte au cours de ce bilan, avec présence de cylindres granuleux et d'hématies dans le culot urinaire.

De cette époque à son entrée dans le service, sept ans plus tard, des crises polyarticulaires et lombalgiques viennent se greffer sur un fond douloureux permanent, et c'est une succession d'atteintes et de rechutes, de traitements et de déceptions, avec aggravation progressive de l'état général.

Voici résumée cette suite de faits :

— Septembre 1950 : Une cure à Dax. Puis un essai de chrysothérapie rapidement abandonné pour intolérance rénale ; même chose pour le cuproxane en intramusculaire ; les suppositoires semblent mieux tolérés.

La vitesse de sédimentation est à 27 %.

— 1951 : Deux nouvelles cures à Dax en avril et en août, suivies d'une amélioration fonctionnelle et subjective. Cependant la vitesse de sédimentation est à 31 %, l'albuminurie persiste aux alentours de 0,30 g.

— Avril 1952 : Un épisode intestinal aigu provoquant des selles non moulées et parfois sanglantes. La rectoscopie montre une muqueuse rouge, dépolie, sans ulcérations ni tumeurs. Le traitement de la rectocolite qui paraît en rapport avec le régime déchloruré prolongé, permet une remise en état rapide.

— Août 1952 : Quatrième cure à Dax. La raideur vertébrale s'accentue.

— Mars 1953 : Essai de traitement par fer, extrait mixte de cortex surrénal et moelle osseuse qui doit être rapidement arrêté pour intolérance rénale.

— Août 1953 : Cinquième cure à Dax. La vitesse de sédimentation est alors à 37 %, l'albuminurie à 0,40 g.

— Août 1954 : Sixième cure à Dax. Puis un traitement radiothérapique est mis en œuvre devant la présence de douleurs cervicales violentes.

12 séances à 150 r par séance. 1 800 r en tout.

— Août 1956 : Nouvelle cure, suivie de multiples essais thérapeutiques : butazolidine, rucronyl, cortancyl, cortalgone. Tous doivent être assez vite abandonnés et la seule thérapeutique possible devant la persistance des phénomènes douloureux reste la véganine et les séances de radiothérapie à dose anti-inflammatoire.

Ainsi successivement :

— Mai 1957 : Deuxième série de radiothérapie :

12 séances sur la région cervicale,

12 séances sur la région dorsale,

12 séances sur la région genoux-épaules.

— Août 1957 : Apparition d'une sciatique gauche, insensible au traitement par homopavine-néostigmine, qui décide la reprise de la radiothérapie ; troisième série en trois ans à peine.

Huit séances sur la région lombaire. 1 200 r en tout.

Ce traitement, fait d'ailleurs dans de mauvaises conditions (difficultés de transport), n'apporte aucune sédation.

C'est pourquoi le médecin traitant demande au mois de septembre l'hospitalisation de ce malade dans le service de Médecine-Nord à Purpan.

A l'entrée, l'examen de cet homme de 32 ans met en évidence deux ordres de faits assez différents :

D'une part, un aspect typique de Sp.A. à son terme ultime ; malade asthénique, courbé, soudé, se mobilisant difficilement.

On note la disparition de la lordose physiologique au niveau de la colonne lombaire, une cyphose dorsale, une flèche cervicale à 12 cm.

L'ampliation thoracique est considérablement diminuée : 89-90, soit 1 cm.

Il existe une sciatique bilatérale avec un signe de Lasègue à 35° à gauche, à 45° à droite. A gauche, le réflexe achilléen est aboli. Au niveau des articulations périphériques, la mobilisation est limitée et douloureuse ; plus particulièrement au niveau des épaules et des genoux.

D'autre part, ce malade est anémique, très amaigri, se plaint de douleurs diffuses de tout son squelette et présente une masse tumorale pré-sternale très douloureuse au palper.

Quelques examens biologiques avaient été pratiqués peu avant son hospitalisation :

— la vitesse de sédimentation était à 72 %,

— l'albuminurie à 2,10 g,

— et une formule et numération montrait une anémie à 3 460 000 GR avec lymphopénie à 9 %.

Des examens complémentaires sont pratiqués :

Biologie :

— V.S. : 74-78

— Urée sanguine : 1,75 g

— Albuminurie : 7 g

— Compte d'Addis : leucocytes : 4 200/M
hématies : 56 000/M
pas de cylindres

— Bences Jones : négatif

— Electrophorèse de la protéinurie :
A : 4,7 %
α_1 : 7 %
α_2 : 24,3 %
β : 13,8 %
γ : 50,2 %

— Posphatases acides : 7,8 UP
» alcalines : 3,8 UB

— Electrophorèse (sang) :
A : 21,8 %
α_1 : 8,8 %
α_2 : 11,7 %
β : 7,2 %
γ_1 : 22,6 %
γ_2 : 28,6 %

— Ponction au niveau de la tumeur sternale :
myélocytes neutrophiles : 1 %
polynucléaires : 43 %
lymphocytes : 23 %
plasmocytes : 22 %
plamoblastes : 11 %

— Ponction de moelle sternale :
plasmocytes : 46 %

Examen radiologique :

— Sacro-iliaques : disparition complète des interlignes. Type III.

— Colonne vertébrale en vis de pressoir. Colonne cervicale soudée, type Sp.A.

— Articulations périphériques : lésions inflammatoires, pincement des interlignes.

— Par ailleurs, images lacunaires au niveau du bassin, des fémurs, des épaules, du crâne, type Maladie de Kahler.

Destruction par éclatement du périoste du tiers inférieur de la pièce sternale ; disparition des 2/3 antérieurs de l'arc costal de la neuvième côte.

Association radiologique d'une Sp.A. et d'une Maladie de Kahler.

MALADIE DE KAHLER ET LEUCEMIE

Nous voyons que la première observation est une réplique assez fidèle des cas qui furent présentés par les auteurs Anglo-Saxons. Nous retrouvons l'hyperplasmocytose médullaire, accompagnée d'une hyperglobulinémie.

La deuxième observation est certes beaucoup plus intéressante puisqu'elle pose un problème de relation entre Sp.A. et Maladie de Kahler.

Il s'agit d'une Spondydarthrite Ankylosante à manifestations périphériques, type Sp.A. Scandinave ; cette forme hautement évolutive étant grévée d'une atteinte rénale.

La néphropathie peut-elle être considérée comme le premier symptôme du Myélome Multiple des os qui devait emporter ce malade sept ans plus tard ?

Il ne semble pas que l'on puisse retenir cette hypothèse, bien que plusieurs publications aient signalé une albuminurie comme seul signe de Maladie de Kahler pendant de nombreuses années.

Par contre, il est évident que cette affection devait exister en août 1957 lors du troisième traitement radio-

thérapique, et probablement déjà au mois de mai lorsque le deuxième traitement avait été entrepris.

Si les rayons X peuvent avoir une action dans la production de ces hémopathies, il faut alors admettre que ce serait ici la première série de traitement, soit 12 séances de 150 r, qui pourrait seule probablement être mise en cause.

En dehors de ce fait, peut-on établir une filiation entre Su.A. et Maladie de Kahler ?

Ce problème ne peut être évoqué que dans la limite où cette observation se rapproche des publications que nous avons précédemment rappelées.

Ceci nous ramène à étudier les rapports entre le Myélone Multiple des os et la leucémie.

L'os ordinaire ne réagit aux agressions morbides que dans un seul sens : soit par son tissu ostéoformateur. soit par sa trame hématopoiétique.

L'autonomie de la Maladie de Kahler est faite justement de la double réaction de cette symbiose anatomique qui réalise sur le plan clinique le caractère particulier de cette affection.

Cette autonomie est renforcée au point de vue histologique par la transformation maligne et la prolifération d'une lignée cellulaire de la moelle osseuse ; le plasmocyte.

La leucémie, avec son hyperplasie médullaire systématisée et l'absence habituelle de lésions osseuses. paraît donc très différente du myélome.

En réalité, la multiplicité des formes cliniques établit un lien entre ces deux types d'affections, et parfois l'histologie seule permet de trancher le diagnostic.

Aux leucémies lymphoïdes ou myéloïdes, peuvent s'associer des atteintes diffuses ou tumorales du squelette : en contre-partie, à côté du plasmocytome solitaire et du myélome multiple des os, se rangent la myélomatose décalcifiante diffuse de Weissenbach et Lièvre, la cryptoleucose à plasmocytes et la leucose à plasmocytes vraie avec ou sans altérations osseuses.

Milliez et Mallarmé établissent l'identité du myélome et de la leucose à plasmocytes « les uns étant la variété sarcomateuse, osseuse et tumorale de l'affection, la seconde son aspect diffus, viscéral et sanguin ».

Ainsi les limites avec les leucoses ostéotropes peuvent-elles paraître bien subtiles, et l'on peut essayer de préciser les points qui relient et unissent tous ces faits en reprenant l'argumentation de J. Olmer et E. Abignoli.

Ils apportent en effet à ce problème une documentation très complète. Pour cela ils envisagent :

1° la fréquence des atteintes osseuses au cours des hémopathies ;

2° les rapports entre ces formes et les myélomes.

— *La fréquence des atteintes osseuses au cours des hémopathies :*

Les travaux sont nombreux à cet égard ; lésions osseuses évidentes ou discrètes, du type raréfiant ou du

type condensant, toutes les maladies du sang peuvent être génératrices d'ostéopathies.

Chez l'enfant, on peut citer les anémies primitives, telles que la maladie de Cooley.

Ce sont surtout les leucémies aiguës qui provoquent soit une décalcification diffuse, soit des tumeurs avec aspect lacunaire des os. (144 cas de leucoses aiguës avec atteinte nette du squelette furent recueillis chez l'enfant par Kalayjian, Herbut et Erf.)

Chez l'adulte, les leucémies ostéotropes se divisent en variétés anatomo-cliniques absolument comparables à celle des myélomes :

— Parmi les leucoses avec décalcification diffuse, sans tumeur osseuse :

- la myélose ostéomalacique de Bouchut-Levrat et Guichard, caractérisée par une hyperplasie myéloïde globale, et dont l'évolution terminale se fait vers une leucose véritable.

- les leucémies décalcifiantes chroniques ; les cas en sont peu nombreux. Pour Baty et Vogt, une zone étroite, tranversale, de teinte plus claire au niveau de la métaphyse des os longs pourrait être observée dans 70 % des leucémies lymphoïdes ou myéloïdes. Ce serait le point de départ de la décalcification.

— Les leucémies ossifiantes à forme marmoréenne sont très rares. (Observation de Mettier et Rusk. Cas relatés par Paschlau, Craver, Copeland : association d'ostéoporose et d'ostéopétrose.)

— Les leucémies à tumeurs, elles aussi en nombre limité, mais d'autant plus intéressantes par leurs similitudes avec la maladie de Kahler.

Observation d'Erna Munk : leucémie myéloide associée à des processus tumoraux.

Observation de Snapper : leucémie myéloide avec tumeur sternale, lacunes humérales et du bassin, albumosurie...

On a pu parler à ce propos « d'hybrides de leucémies et de myélomes ».

A partir de ces observations où l'on a trouvé aussi des plasmocytes, il est intéressant de noter la conclusion des auteurs : « La réaction plasmocytaire répondrait ainsi à une irritation osseuse d'origine diverse, parfois inconnue (maladie de Kahler vraie), parfois au premier plan (cancer, leucose ou erythroblastose). »

Dans les leucémies lymphoides et monocytaires, des exemples identiques peuvent être rapportés.

Observation de J. Olmer et E. Abignoli : leucémie lymphoide avec lésions tumorales. Sur les clichés, géodes costales et lacunes craniennes ; modifications humorales avec hyperprotidémie et augmentation des globulines. Ni hémogramme, ni médullogrammes, ni ponction tumorale n'ont permis d'observer une seule cellule du type plasmocytaire.

Ainsi, il est permis de dire que la plupart des hémopathies peuvent s'accompagner de lésions osseuses très comparables à celles de la maladie de Kahler.

— *Rapports entre myélomes multiples des os et leucémies.*

Si l'identité des plasmocytomes et des leucoses plasmocytaires n'est plus discutée, les analogies cliniques, radiologiques, biologiques, les faits expérimentaux permettent également d'établir des liens étroits entre la maladie de Kahler et les leucoses non plasmocytaires.

Les analogies cliniques créent dans certains cas des ressemblances symptomatiques frappantes : par les douleurs osseuses, les déformations, les fractures, les signes généraux.

Au point de vue radiologique, nous venons de voir que les leucoses pouvaient donner les mêmes images de géodes, de lacunes « à l'emporte-pièce ».

Les arguments biologiques orientent généralement le diagnostic, mais les caractères humoraux des myélomes sont loin d'être constants et sont retrouvés parfois au cours de leucémies authentiques. La réaction de Bences Jones a été trouvée positive dans 11 cas de leucémie lymphoide, dans 5 cas de leucémie myéloide.

Enfin nous avons vu que l'ostéophilie ou la tendance agressive ne sont pas des caractères dévolus aux seuls plasmocytes.

L'expérimentation fait d'autre part l'unité de ce vaste chapitre : Furth, partant d'une leucémie myéloide de souris, provoque, en la tranmettant à d'autres souris, tantôt des leucémies myéloides, tantôt des myélomes.

La parenté de tels faits paraît très étroite, elle peut s'expliquer par leur origine commune à partir de la cellule souche hémo-histioblastique ; l'ébranlement qui pousse l'hémo-histioblaste à se transformer en plasmocyte, en erythro-, en myélo-, ou en lymphoblaste reste évidemment inconnue.

Cette argumentation qui nous permet de rapprocher maladie de Kahler et leucémie, nous permet aussi de penser qu'une certaine similitude s'établit ainsi entre l'observation que nous venons de présenter et les études précédentes.

Il se peut qu'il n'y ait dans l'association SpA.-Maladie de Kahler qu'une simple coincidence, il se peut aussi, et les travaux que nous avons étudiés le suggèrent, qu'une relation existe entre les hémopathies malignes (dont la maladie de Kahler) d'une part, les radiations et la Sp.A. d'autre part.

Il n'est pas sans intérêt de noter en conclusion les publications d'auteurs américains évoquant la possibilité de quelque état de relation entre ces deux groupes d'affections mal définies : les réticuloses et les maladies rhumatismales.

En particulier, Davis et ses collaborateurs ont fait une étude sur 26 cas de myélome des os traités pendant de longues années pour « rheumatoid arthritis ».

Ils constatent la présence de substance amyloide au niveau des articulations et dans les zones péri-articulaires, et pensent que ces dépôts peuvent donner nais-

sance aux symptômes et aux signes d'arthrite rhumatismale.

Dans les rhumatismes chroniques inflammatoires, amyloïdose et plasmocytose ont pu aussi être constatées.

Ils pensent que l'association de myélome multiple et de « rheumatoid arthritis » peut être fortuite, mais que ce fait paraît peu probable étant donné le nombre de cas rapportés dans la littérature.

CONCLUSION

Quelle importance peut être accordée à l'irradiation dans la production des hémopathies ?

Existe-t-il quelque relation entre Spondylarthrite Ankylosante et maladie de Kahler ?

Tels sont les deux problèmes qui pouvaient être évoqués en présence de l'observation que nous avons étudiée.

Les radiations entre radiation et leucémie ont établi de façon certaine l'action irritative et mutagénique des rayons X sur la moelle osseuse.

Dans le cas particulier de la Sp.A., si la radiothérapie augmente dans des proportions notables l'apparition des leucémies, il semble que cette affection elle-même, ne puisse être exclue, et que l'altération ostéoligamentaire qu'elle crée, puisse provoquer secondairement une altération des tissus sanguinoformateurs.

Quels sont les rapports entre maladies du sang et ostéopathies ?

K. Rohr a démontré expérimentalement la réalité des « myélopathies ostéogènes » au cours desquelles la

lésion de la moelle est la conséquence de l'altération de l'os.

Inversement, en étudiant les rapports qui unissent maladie de Kahler et leucémies, nous avons pu voir l'unité de ce vaste chapitre et la tendance ostéotrope commune à toutes les hémopathies.

Il semble donc, devant le nombre des cas relevés dans la littérature, que l'on puisse suggérer quelque filiation ou quelque rapprochement étio-pathogénique entre Sp.A. et maladie de Kahler.

L'action des rayons X sur la moelle osseuse.et l'incidence des leucémies dans la Sp.A.. contre indique-t-elle l'emploi de la radiothérapie ?

L'irradiation, par son action antalgique et freinatrice sur le processus de ligamentite calcifiante, représente encore, à l'heure actuelle, la seule thérapeutique de quelque importance dans le traitement d la Sp.A.

Par ailleurs, rien ne prouve que les rayons X aient une influence prépondérante dans la production de ces hémopathies ; d'autant que les groupes ayant subi plusieurs séries de radiothérapie représentent aussi les groupes chez lesquels la maladie s'est manifestée sous sa forme la plus grave et la plus hautement évolutive. Enfin. même dans les séries les plus éprouvées. le pourcentage des leucémies reste peu élevé.

Malgré cela il semble actuellement que l'on puisse, avec bénéfice, limiter ce traitement à une dose de : 80r par champ, 2 champs par semaine, et une dose totale dans une série de 400 à 500r par champ.

Les travaux en cours viendront peut-être apporter des éléments nouveaux dans le problème des relations entre maladies rhumatismales et hémopathies ; mais, dès à présent, les résultats obtenus permettent d'espérer des découvertes fructueuses dans ce domaine de la pathologie.

Vu : *Le Président de Thèse*,
P. MERIEL.

Vu : *Le Doyen*,
LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 14 mai 1960.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. — Abbat (J. D.) ; Lea (A. J.) : The incidence of leukemia in Ankylosing Spondylitis treated with X rays. *The Lancet*, 1956, N° 6 957, P. 1317-20.

2. — Abbat (J. D.), Lea (A. J.) : Leukæmogens. *The Lancet*, 1958, N° 7 052, P. 880.

3. — Askanazy : Leucémie et tumeurs. *Schweiz Med. Woch.*, 1940, N° 1.

4. — Audel (L.) : Radiothérapie et Spondylarthrite ankylosante. *Laval Medical Quebec*, 1956, 21-9, P. 1 215-9.

5. — Beer (F.), Martin (J.), Steffen (C.) : Le pronostic du plasmocytome par la morphologie et la chimie cliniques. *Klinische Medezin*, 1954, T. 9, N° 5, P. 207-15.

6. — Bell (E. T.) : Renal lesion associated with multiple myeloma, *Am. J. Path.*, 1933, 9, 393.

7. — Bernard (J.) : Maladies du sang. *Flammarion* éd., 1948.

8. — Blackman (S. S.), Barker, (W. H.), Buell (M. W.) et Davis (B. D.) : On the pathogenis of

renal failure associated with multiple myeloma. Electrophoretic and cheminal analysis of protein on urine and blood serum. *J. Clin. Invest.*, 1944, N° 23, P. 163.

9. — Bousser (J.), Vernant (P.) et Poisson (J.) : Les néphropathies du myélome multiple. *Sang*, 21, P. 50.

10. — Byard (E. D.), Heck (F. J.) : Multiple myelom. A review of 83 proven cases. *J.A.M.A.*, 1947, 133, 147.

11. — Carson (C. P.), Ackermann (L V.), Maltby (J. D.) : Plasma cell myeloma. A clinical, pathological ant roentgenologic, review of 90 cases. *Am. J. of Clin. Path.*, 1955, 25, 849.

12. — Claisse (R.), Bonduelle (M.) et Lavergne (G. H.) : Myélome multiple des os. Leur polymorphisme (à propos de 10 observations). *Sem. Hôp. Paris*, 1949, 25, P. 249.

13. — Coste (F.), Delbarre, Tissier et Dors : Un cas de cryptoleucose à plasmocyte avec altérations osseuses. *Bull. Méd. de la Sté Méd. Hôp. Paris*, 1948, 25, P. 350.

14. — Coste (F.), Fauré (C.) : Effets et mode d'action de la radiothérapie des affections rhumatismales. *Sem. Hôp.*, 1956, P. 1291-7.

15. — Court Brown, Abbat : The incidence of Leukaemia in ankylosing spondylitis treated with

X rays (a preliminary report). *The Lancet*, 1955, N° 6 878, P. 1 283-5.

16. — Court Brown (W. M.), Doll (R.) : Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. *Med. Research Council; Special; Report series*, 1957, N° 295, P. 1-135.

17. — Court Brown (W. M), Doll (R.) : Radiation and leukaemia. *The Lancet*, 1958, N° 7 012, P. 162-3.

18. — Davis (J. S.), Weber (F. C.), Bartfeld (N.) : Condition involving the hematopoietic system resulting in a pseudorheumatoid arthritis ; similarity of multiple myeloma and rheumatoid arthritis. *Annals of Int. Med.*, 1957, vol. 47, N° 1, P. 10-7.

19. — De Gennes (L.), Marchal (G.) : La plasmocytose et l'hyperglobulinémie dans les syndromes agranulocytaires. Les plasmocytoses allergiques. *Presse Médicale*, 1954, N° 46, P. 965-7.

20. — Delbarre (F.) : Le myélome multiple ou maladie de Kahler. *Thèse, Paris*, 1951.

21. — De Sèze (S.), Gauthier, Villars (M^lle^) et De Brux (J.) : Etude histiopathologique des lésions rénales dans un cas de myélome multiple. *Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1947, N° 63, P. 726.

22. — Fadem (R. S.), Mc Birnie (J. E.) : Plasmocytosis in diseases other than the primary plasmatic diseases. *Blood*, 1950, N° 5, P. 191.

23. — Fagraeus (A.) : Antibody production in relation to the development of plasma cells. *Acta Med. Scan.*, 1948, 130, su., P. 204.

24. — Forestier (J.), Jacqueline (F.), Rotes-Querol (J.) : La spondylarthrite ankylosante. Mann et Cie éd. Paris, 1951.

25. — Freyberg (R. H.) : Roentgentherapy for rheumatic diseases. *Med. Clin. North-America*, 1946, vol. 30, P. 603.

26. — Furth (J.) : Recent studies on the etiology and nature of leukemia. *Blood*, 1951, 6, P. 964-75.

27. — Galli (T.), Chiti (E.) : Rheumatoid arthritis and plasmocytosis. *Annals of Rheumat. Dis.*, 1955, 14, P. 271.

28. — Goldman (R.), Adams (W. S.), Luchtinger (E. B.) : Renal function in multiple myeloma. *J. Lab. Clin. Med.*, 1952, 40, P. 519.

29. — Grumbach et Levy : Leucoses aiguës à tumeurs. *Le Sang*, 1948, 135.

30. — Harnagel (E. E.), Kleinberg (I.), Kahlstrom (Sc.), Rhudy (F. V.) : Multiple myeloma. A review of 26 cases. *California Med.*, 1957, 87 (4), P. 273-43.

31. — Jaffe (H. L.) : Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. Lea and Febiger ed., Philadelphia, 1958.

32. — Lacassagne (J.) : Effets tardifs des radiations ionisantes sur la vie de l'homme. *Presse Méd.*. 1958, N° 22, P. 494.

33. — Layani (F.), Grabar (P.), Aschkenazy (A.), Bussard (A.) et Lemétayer (E.) : Etude électrophorétique et immunologique de deux cas d'hyperplasie plasmocytaire avec hyperglobulinémie. *Le Sang*, 1950, 21, P. 62.

34. — Lebon (J.), Messerschmitt (J.), Arnouyal (J.) : Manifestations cliniques intitiales du myélome multiple. *Presse Méd.*, 1956, 64, P. 587.

35. — Leger (L.), Ducroquet (R.), Leger (H.) : Maladies du squelette. Masson éd., 1949.

36. — Lehmann (C.) : Les néphropathies du myélome multiple. Bosch Fr. éd., Lyon, 1949.

37. — Lemaire (A.), Mallarmé (J.) : Myélomes et leucémies à plasmocytes. *Sem. Hôp. Paris*, 1942, 18, P. 17.

38. — Lichtenstein (L.) : Bone tumors. *End. Ed. the C.V. Mosby Company*, St-Louis, 1959.

39. — Lowenhoupt (E.) : Proliferative lesions in multiple myeloma. with special reference to those of the spleen ; the origin of the plasma cell. *Am. J. Path.*, 1945, 21, P. 171.

40. — Marchal (G.), Mallet (L.) : Conceptions actuelles sur les myélomes multiples des os. *Sang*, 1950, 21, P. 1.

41. — Michon (P.), Louyot (P.), Rauber (R.), Dornier (R.), Streiff (F.) : Maladie de Kahler et leucose à plasmocytes. *Sang - Biologie Path.*, 1957, 28, P. 160-6.

42. — Milliez (P.), Mallarmé (J.) : Leucose à plasmocytes, confrontation avec la maladie de Kahler et la leucose leucoblastique. *Sem. Hôp. Paris*, 1949, 25, P. 763.

43. — Mole (R. H.) : Radiation and leukaemia. *The Lancet*, 1957, N° 6 987, P. 192.

44. — Olmer (J.), Abignoli (E.) : Leucémies à tumeurs et maladie de Kahler. *Presse Méd.*, 1952, N° 5, P. 92-5.

45. — Ott (V. R.), Wurm (H.) : Spondylitis Ankylopoietica. *Rev. Rhum.*, 1958, N° 6.

46. — Penfold (J. B.), Rhys Lewis (R. D. S.) : Leukaemia, amyloidosis, and renal vein thrombosis in irradiated ankylosing spondylitis. *Brit. Med. J.*, 1957, N° 5 052, P. 1 034-6.

47. — Pillers (K.), Marks (J.) : Bone marrow in ankylosing spondylitis. *The Lancet*, 1956, N° 6925, P. 722-3.

48. — Pizon (P.) : La roentgenthérapie des affections rhumatismales. Masson et Cie éd., 1957.

49. — Renato di Guglielmo : Plasmocitomi. Abruzzini éd., Rome, 1955.

50. — Robertson (T.) : Plasmocytosis and hyperglobulinemia as manifestations of hypersensitivity. A post mortem study of two cases with hypersensitivity probably due to sulfadiazine. *The Am. J. of Med.*, 1950, 9 P. 315.

51. — Scharnoff (J. G.), Belsky (H.), Melton (J.) : Leucémie à plasmocytes ou myélome multiple avec ostéosclérose. *R. Rhum.*, 1955, N° 1.

52. — Smith (F.) : Plasma cell. Leukaemia ; report of a case. *Newzealand Med. J.* (Wellington), P. 388-90.

53. — Snapper (I.) : Medical clinics of bone diseases. End. Ed., *Interscience*. New-York, 1949.

54. — Snapper (I.) : Rare manifestation of metabolic bone disease. Charles C. Thomas. Springfield, 1950.

55. — Snapper (I.), Turner (L. B.), Moscovitz (H. L.) : Multiple myeloma. Grune and Stratton, New-York, 1953.

56. — Stewart (J. W.), Dische (S.) : Effect of radiotherapy on bone marrow in ankylosing spondylitis. *The Lancet*, 1956, N° 6 925, P. 1 063-9.

57. — Thullier (E.) : Contribution à l'étude de l'association du myélome multiple des os et des leucémies. *Thèse* (N° 159), Paris, 1944.

58. — Tubiana (M.) : Etiologie clinique des radioleucoses. *Presse Méd.*, 1958, N° 87, P. 1 957.

59. — Worms (R.), Dreyfus (B.) : Plasmocytose sanguine des accidents allergiques. *Presse Méd.*, 1953, N° 2, P. 21-2.